

Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)

Addendum zum Projekt A24-113
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares in various shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-49

Version: 1.0

Stand: 25.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1984

DOI: 10.60584/A25-49

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Addendum zum Projekt A24-113

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.04.2025

Interne Projektnummer

A25-49

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-49>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis); Addendum zum Projekt A24-113 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-49>.

Schlagwörter

Benralizumab, Churg-Strauss-Syndrom, Nutzenbewertung, NCT04157348

Keywords

Benralizumab, Churg-Strauss Syndrome, Benefit Assessment, NCT04157348

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Haubenreich
- Lisa Junge
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung des Endpunkts steroidfreie Remission	2
2.2 Bewertung des Endpunkts schwere EGPA-Symptomatik.....	4
2.3 Bewertung des Endpunkts Symptomatik erhoben anhand des PGIS	5
2.4 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	9
Anhang A Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt steroidfreie Remission	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum.....	6
Tabelle 2: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 3: Ergebnisse (steroidfreie Remission) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BVAS	Birmingham-Vasculitis-Activity-Score
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OCS	orale Glukokortikoide
PGIS	Patient global Impression of Severity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.04.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-113 (Benralizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [2] und im Dossier [3] vorgelegten Angaben und Auswertungen zu folgenden Endpunkten:

- steroidfreie Remission (Dauer 12 und 16 Wochen)
- Patient Global Impression of Severity (PGIS)
- schwere eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)-Symptomatik

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung A24-113 [1] von Benralizumab als Add-on-Therapie (im Folgenden Benralizumab + orale Glukokortikoide [OCS] ± Immunsuppressivum) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA, wurde für Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation) die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) MANDARA herangezogen, in der Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum mit Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum verglichen wurde. Eine ausführliche Beschreibung der Studie MANDARA findet sich in der Dossierbewertung A24-113 [1].

Nachfolgend werden die durch den pU im Stellungnahmeverfahren [2] nachgereichten Angaben und Auswertungen zu den Endpunkten steroidfreie Remission, schwere EGPA-Symptomatik und Symptomatik (erhoben anhand des PGIS) aus der Studie MANDARA unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3] bewertet.

2.1 Bewertung des Endpunkts steroidfreie Remission

Der primäre Endpunkt Remission wurde in der Studie MANDARA definiert als Birmingham-Vasculitis-Activity-Score (BVAS) = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag sowie ergänzend als BVAS = 0 und OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers für den Endpunkt Remission zusätzlich zu Analysen zu diesen beiden Definitionen auch Auswertungen zur steroidfreien Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis = 0 mg/Tag) vor. Im Dossier stellt der pU jeweils den Anteil an Patientinnen und Patienten in Remission zu Woche 36 als auch Woche 48, zu Woche 52, sowie zu Woche 24 mit Erhalt bis Woche 52 dar. Mit seiner Stellungnahme [2] legt der pU 2 weitere Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit steroidfreier Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis = 0 mg/Tag) zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 48 (Dauer von 12 Wochen) sowie zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 52 (Dauer von 16 Wochen) vor.

Wie in der Dossierbewertung beschrieben, wird für die Nutzenbewertung die Definition des Endpunkts Remission gemäß Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie mit dem Schwellenwert 7,5 mg der täglichen OCS-Dosis herangezogen (zur Begründung siehe A24-113 [1]). Die Auswertungen zum Endpunkt steroidfreie Remission werden hingegen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da diese Post-hoc-Analysen darstellen. Dennoch wird der Endpunkt steroidfreie Remission im Folgenden auftragsgemäß bewertet, eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Anhang A.

Die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zur steroidfreien Remission stellen ebenfalls Post-hoc-Analysen dar. Zudem bleibt unklar, ob ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den vom pU dargestellten Zeitpunkten (ggf.

mit Ausnahme der Auswertung zu Woche 52) gar nicht die Möglichkeit hatte eine steroidfreie Remission zu erreichen.

In der Studie MANDARA sollte ab Woche 4 nach Studienbeginn (Visite 4) bei einem BVAS-Wert von 0 die OCS-Dosis entsprechend der üblichen Behandlungspraxis reduziert werden. Bei einem BVAS-Wert > 0 konnte die Prüfährtin / der Prüfährt die OCS-Dosis der Patientin / des Patienten nach eigenem klinischen Ermessen reduzieren. Gemäß Studienprotokoll wurde hierfür eine OCS-Dosisreduktion alle 2 Wochen, mit dem Ziel eine Prednison / Prednisolon-Dosis von ≤ 4 mg/Tag zu erreichen, empfohlen. Sobald eine Patientin bzw. ein Patient eine Prednison / Prednisolon-Dosis von 4 mg/Tag erreicht hat, sollte die Prüfährtin / der Prüfährt die Dosis weiter verringern, wenn dies klinisch gerechtfertigt war, und zwar in Schritten von 0,5 bis 1 mg alle 2 Wochen. Zu Woche 4 hatten noch mindestens 25 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen einen BVAS ≥ 1 . Abhängig vom Zeitpunkt, zu dem Symptombfreiheit (BVAS = 0) erreicht wurde, sowie von der OCS-Dosis zu Studienbeginn war es gemäß dem empfohlenen Dosisreduktionsschema potenziell für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten nicht möglich eine steroidfreie Remission zu Woche 24 bzw. zu Woche 36 zu erreichen.

Der pU beschreibt selbst in seiner Stellungnahme, dass eine idealtypische Reduktion der OCS-Dosis gemäß Dosisreduktionsschema auf 0 mg/Tag innerhalb von 24 Wochen im vorliegenden Patientenkollektiv (im Durchschnitt seit mehr als 5 Jahren an EGPA erkrankt, ca. 50 % der Patientinnen und Patienten mit BVAS > 0 zu Studienbeginn und ca. 23 % mit einer OCS-Tagesdosis von ≥ 12 mg/Tag zu Studienbeginn) nicht regelhaft erwartbar bzw. teilweise ggf. rechnerisch nicht möglich sei. Gerade bei Patientinnen und Patienten mit hoher OCS-Ausgangsdosis, langer EGPA-Vorgeschichte bzw. schwerer Erkrankung ist laut pU auf patientenindividueller Ebene denkbar, dass auch längere Perioden mit stabiler OCS-Dosis vereinbart werden, bevor ein vollständiges Ausschleichen versucht wird.

In welchem Maß die vom pU genannten Aspekte hinsichtlich der Erreichbarkeit der steroidfreien Remission zu Woche 24 ebenfalls die Erreichbarkeit der steroidfreien Remission zu Woche 36 einschränken, bleibt unklar. In der mündlichen Anhörung [4] konnte der pU keine Angaben dazu machen, wie viele Patientinnen und Patienten zu Woche 36 ggf. eine steroidfreie Remission aufgrund ihrer OCS-Dosis zu Studienbeginn und des jeweils angewandten Dosisreduktionsschemas nicht erreichen konnten. In der Hauptpublikation zur Studie MANDARA [5] wird jedoch angemerkt, dass aufgrund der Dauer der doppelblinden Studienphase und der unterschiedlichen OCS-Dosen zu Beginn der Studie möglicherweise sogar bis Woche 52 nicht alle Patientinnen und Patienten die OCS absetzen konnten.

Für eine geeignete Auswertung zur steroidfreien Remission sollte der Endpunkt grundsätzlich für nahezu alle Patientinnen und Patienten erreichbar sein. Entsprechend wäre ein späterer Beobachtungszeitraum notwendig, jedoch ist dies durch die doppelblinde Behandlungsdauer

in der Studie auf 52 Wochen begrenzt. Zudem sollte der Auswertungszeitraum so gewählt werden, dass sichergestellt ist, dass potenzielle Effekte nicht alleinig dadurch zustande kommen, dass Patientinnen und Patienten in 1 Behandlungsarm nur wenige Wochen früher den Endpunkt erreichen.

Auf Basis der mit dem Dossier sowie im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Informationen wird aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten insgesamt geschlussfolgert, dass die Auswertungen zur steroidfreien Remission für die vom pU dargestellten Zeiträume (jeweils ab Woche 36) nicht geeignet sind. Die Auswertung zur steroidfreien Remission zu Studienende (Woche 52) bildet demgegenüber nur einen einzelnen Zeitpunkt ab. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt nur ergänzend in Anhang A.

Ungeachtet der oben beschriebenen Unsicherheiten zeigen sich für die verschiedenen im Dossier und in der Stellungnahme des pU vorgelegten Analysen teils statistisch signifikante, teils nicht statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Auswertungen zur steroidfreien Remission zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 48 (Dauer von 12 Wochen) sowie zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 52 (Dauer von 16 Wochen) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum. In der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Studienende (Woche 52) zeigt sich jedoch, bei absolut deutlich höheren Remissionsanteilen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso zeigt sich in der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Woche 24 mit Erhalt bis Woche 52 (Dauer von 28 Wochen) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 3 in Anhang A). Dabei bleibt unklar, inwieweit die zuvor genannten Unsicherheiten die Ergebnisse zu den unterschiedlichen Erhebungszeiträumen bzw. -zeitpunkten beeinflussen.

Grundsätzlich sind die nachgereichten Analysen zur steroidfreien Remission der in der Dossierbewertung bereits herangezogenen prädefinierten Auswertung zum Endpunkt Remission (BVAS = 0, OCS $\leq$ 7,5 mg/Tag; zu Woche 24 mit Erhalt bis Woche 52) nicht vorzuziehen. In der Gesamtschau ändern die vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zur steroidfreien Remission somit die Einschätzungen aus der Dossierbewertung A24-113 nicht.

2.2 Bewertung des Endpunkts schwere EGPA-Symptomatik

Wie in der Nutzenbewertung beschrieben, blieb für die schwere EGPA-Symptomatik (operationalisiert als EGPA-assoziierte Hospitalisierung) unklar, ob es sich bei den im Dossier dargestellten Ergebnissen um EGPA-assoziierte Hospitalisierungen oder Hospitalisierungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UEs) handelt.

Der pU führt in seiner Stellungnahme aus, dass sich EGPA-assoziierte Hospitalisierungen und Hospitalisierungen wegen UEs auf der Basis der UEs (UEs, schwerwiegende unerwünschte

Ereignisse [SUEs], schwere UEs) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse voneinander abgrenzen ließen. Auch nach diesen Ausführungen bleibt nach wie vor unklar, welche Hospitalisierungen (EGPA-assoziierte Hospitalisierungen oder Hospitalisierungen aufgrund von UEs) im Dossier dargestellt wurden, sodass für den Endpunkt schwere EGPA-Symptomatik weiterhin keine geeigneten Daten vorliegen. Dessen ungeachtet zeigen die vom pU in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse, wie in der Nutzenbewertung beschrieben, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

2.3 Bewertung des Endpunkts Symptomatik erhoben anhand des PGIS

Wie in der Nutzenbewertung beschrieben, fehlten in den Studienunterlagen Angaben zum Wortlaut der patientenberichteten 1-Item-Skala PGIS. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse des PGIS nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Mit der Stellungnahme legt der pU diesen vor. Die im Dossier vorgelegten Responderanalysen zu Woche 52 (Verbesserung um mindestens 15 %) können nun für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Symptomatik, erhoben anhand des PGIS, wird aufgrund eines hohen Anteils (> 10 %) mittels non-Responder-Imputation ersetzter Werte als hoch eingestuft. Es lagen zu Woche 52 nur von jeweils 61 von 70 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm (87 %) Werte vor, nur diese gingen somit mit ihren tatsächlichen Werten in die Analysen ein. Der pU bezieht seine Analysen dennoch auf jeweils 70 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm, sodass davon auszugehen ist, dass jeweils 9 Patientinnen und Patienten in den Auswertungen als non-Responder ersetzt wurden. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da nicht davon auszugehen ist, dass alle Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten keine Verbesserung um mindestens 15 % erreicht haben.

Ergebnisse

Tabelle 1 stellt das Ergebnis des Vergleichs von Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum mit Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIS) zum Studienende (Woche 52) dar.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MANDARA					
Morbidität					
Symptomatik (PGIS; Verbesserung zu Woche 52) ^b	70	26 (37,1)	70	33 (47,1)	0,79 [0,53; 1,17]; 0,250
a. RR unadjustiert, KI nach Wald; p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [6]]) b. Eine Abnahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich von 0 „keine Symptome“ bis 5 „sehr schwer“). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des PGIS, aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des PGIS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet (siehe Dossierbewertung A24-113 [1]):

- Alter (≤ 65 vs. > 65)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Dabei wird die in Abschnitt I 4.2.4 der Dossierbewertung A24-113 [1] beschriebene Methodik angewendet.

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des PGIS, wurde gemäß der dort beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die Merkmale Alter oder Geschlecht identifiziert.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Benralizumab aus der Dossierbewertung A24-113 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Benralizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-113 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	Mepolizumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 2: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA unterteilt sich die Therapie der schweren EGPA in 2 Behandlungsphasen: die Remissionsinduktion und der Remissionserhalt ▫ Zur Remissionsinduktion: In den aktuellen Leitlinien [7-9] wird bei einem Rezidiv mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der Einsatz von entweder Cyclophosphamid oder Rituximab zusammen mit einer hoch dosierten Behandlung mit Glukokortikoiden für die Induktion der Remission empfohlen. Die Studienlage ist für diese spezifische Situation in der insgesamt seltenen Erkrankung stark limitiert. Für Patientinnen und Patienten mit EGPA sind Glukokortikoide und Mepolizumab (als Zusatzbehandlung bei schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA) zugelassen. Auch wenn das zugelassene Anwendungsgebiet von Mepolizumab grundsätzlich alle Schweregrade umfasst, wird in der Fachinformation [10] darauf hingewiesen, dass Mepolizumab bei Personen mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht untersucht wurde. Da Mepolizumab darüber hinaus auch in den Leitlinien nicht zur Induktion einer Remission in dieser schweren Krankheitsausprägung empfohlen wird, wird Mepolizumab nicht als Standardtherapie für dieses Patientenkollektiv erachtet. Glukokortikoide werden in Kombination mit weiteren Wirkstoffen eingesetzt, kommen jedoch als alleinige Therapie für Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht in Betracht. Gemäß G-BA ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cyclophosphamid und Rituximab als Zusatztherapie zu Glukokortikoiden medizinisch notwendig und gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation und ist dem im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimittel Mepolizumab regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. ▫ Zum Remissionserhalt: Für den Remissionserhalt bei Personen mit einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation (nach New-onset oder Rezidiv) sollte laut G-BA entsprechend der oben genannten Leitlinien und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V eine Behandlung mit konventionellen nicht steroidal Immunsuppressiva (EULAR: Methotrexat, Azathioprin; EU-Expertenpanel: allg. nicht steroidale Immunsuppressiva; USA: Azathioprin/Methotrexat/Mycophenolat-Mofetil), Mepolizumab und Rituximab in Betracht gezogen werden. Die EULAR-Leitlinie verweist auf eine prospektive Studie zu Methotrexat im Vergleich zu Cyclophosphamid, sowie auf Beobachtungsstudien in Bezug auf Azathioprin, Mepolizumab und Rituximab. Insgesamt lässt sich gemäß G-BA aus der vorliegenden Evidenz nicht eindeutig ableiten, dass der Einsatz der genannten nicht zugelassenen Therapieoptionen medizinisch zwingend notwendig ist, da mit Mepolizumab ein zugelassener und von Leitlinien und deutschen Fachgesellschaften empfohlener Wirkstoff für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Remissionserhalt bei organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA in Betracht kommt. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Basistherapie mit Glukokortikoiden angeboten wird. Ferner wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Benralizumab infrage kommt, eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht geeignet ist. AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; EULAR: European League Against Rheumatism; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-113>.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1943: Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1152/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Benralizumab (Fasenra); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1152/#dossier>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Benralizumab (D-1120): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1152/2025-04-07_Wortprotokoll_Benralizumab_D-1120.pdf.
5. Wechsler ME, Nair P, Terrier B et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med 2024; 390(10): 911-921. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311155>.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
7. Chung SA, Langford CA, Maz M et al. American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2021; 73(8): 1088-1105. <https://doi.org/10.1002/acr.24634>.
8. Emmi G, Bettiol A, Gelain E et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Nat Rev Rheumatol 2023; 19(6): 378-393. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00958-w>.
9. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764>.

10. GSK. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 06.2024
[Zugriff: 12.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt steroidfreie Remission

Tabelle 3: Ergebnisse (steroidfreie Remission) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MANDARA					
Morbidität					
Steroidfreie Remission (BVAS = 0 und OCS = 0 mg/Tag, Woche 36 bis Woche 48) ^b (ergänzend dargestellt)	70	16 (22,9)	70	8 (11,4)	2,19 [1,01; 4,75]; 0,047
Steroidfreie Remission (BVAS = 0 und OCS = 0 mg/Tag, Woche 36 bis Woche 52) (ergänzend dargestellt)	70	15 ^c (21)	70	7 ^c (10)	2,34 [1,02; 5,34]; 0,044
Steroidfreie Remission (BVAS = 0 und OCS = 0 mg/Tag, Woche 24 bis Woche 52) (ergänzend dargestellt)	70	6 (9)	70	2 (3)	3,07 [0,68; 14,55]; 0,158
Steroidfreie Remission (BVAS = 0 und OCS = 0 mg/Tag, zu Woche 52) (ergänzend dargestellt)	70	26 (37,1)	70	21 (30,0)	1,31 [0,82; 2,08]; 0,259
a. RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren b. identische Anteile an Patientinnen und Patienten mit steroidfreier Remission zu Woche 36 und Woche 48 c. eigene Berechnung BVAS: Birmingham-Vasculitis-Activity-Score; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					